ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Regla de predicción clínica para tratamiento antiofídico por *Bothrops atrox* en la Amazonía Peruana

Clinical prediction rule for treatment by Bothrops atrox in the Peruvian Amazon

Raúl Montalvo[1]
Paulino Coaguila[2]

Rev Panam Infectol. 2015;17(1):7-12
http: www.revistaapi.com

Recebido em 19/9/2014
Aprovado em 24/2/2015

[1]Médico Infectologo, Hospital Daniel Alcides Carrión-Huancayo, Peru
[2]Lic. Enfermería Centro Río Santiago-Amazonas, Condorcanqui, Peru

RESUMEN

Objetivo: Desarrollar una regla de predicción clínica (RPC), para permitir una rápida identificación de ofidismo por *Bothrops* y administración de suero antibotrópico. **Diseño:** Se realizó un estudio longitudinal de cohorte prospectivo mediante muestreo consecutivo no aleatorizado de los pacientes con cuadro de ofidismo que acudieron al Centro de Salud Río Santiago, Departamento Amazonas, Perú. En el periodo 2010 y 2011, obteniéndose información sobre los síntomas, historia médica, manifestaciones locales, sistémicas, manifestaciones hemorrágicas, tiempo de coagulación, numero de suero antibotrópicos utilizados y respuesta al tratamiento. **Resultados:** De los 55 pacientes enrolados, 65.4% fueron diagnosticados de ofidismo por *Bothrops atrox*. Usando regresión logística se encontró que: las manifestaciones hemorrágicas y tiempo de coagulación, fueron predictores independientes de Ofidismo. Con estas variables se construyo un score predictivo. El score alcanzó una sensibilidad de 94% y especificidad de 82%. **Conclusión:** La RPC tuvo una buena performance en nuestra población y amerita ser validada en otras poblaciones. Sin embargo no debe remplazar sino complementar a los exámenes laboratoriales para definir el grado de compromiso sistémico y obtener una conducta definitiva.

Palabras claves: Ofidismo; Regla de predicción clínica; Puntuación; Bothrops atrox; Antibotrópico

ABSTRACT

Objective: Develop a clinical prediction rule (RPC) to allow rapid identification of snakebite by *Bothrops* and management botropic serum. **Design**: We performed a longitudinal prospective cohort study using non-randomized patients with snakebite box that came to the Health Center of Rio Santiago, Amazonas, Peru. In the period 2010 and 2011, obtaining information on symptoms , medical history, local events, systemic, hemorrhagic manifestations, coagulation time, number of serums used and response to treatment. **RESULTS**: Of the 55 patients enrolled, 65.4 % were diagnosed with snakebite

by *Bothrops atrox*. Using logistic regression found that: bleeding and clotting time, demonstrations were independent predictors of Ophidism. With these variables a predictive score was constructed. The score had a sensitivity of 94% and specificity of 82%. **Conclusion**: The RPC had a good performance in our population and deserves to be validated in other populations. However it should not replace but complement the laboratory tests to define the degree of systemic involvement and a definitive behavior.

Keywords: Ophidism; Clinical prediction rule; Bothrops atrox, Botropic

INTRODUCCION

REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA (CPR); son herramientas de ayuda clínica para llegar a un diagnóstico o predecir la probabilidad de un evento en salud[1] y los cuantifica a través de algoritmos o sistemas de puntuación mediante: Signos y síntomas, examen físico o pruebas simples de diagnóstico. Su objetivo es optimizar la utilización de recursos mediante la identificación de aquellos pacientes que se encuentran en bajo o alto riesgo de tener un enfermedad y sugiriendo cursos de acción para lograr niveles satisfactorios de atención[2].

El Ofidismo constituye la primera causa de envenenamientos fatales en el Perú, producidos por animales ponzoñosos cada año. Las serpientes venenosas de los géneros Bothrops y Lachesis son endémicas en la Amazonía peruana. *B. atrox* es la serpiente cuya mordedura (Botropismo) tiene la mayor prevalencia a nivel nacional. El departamento Amazonas presenta la mayor tasa de letalidad en nuestro país[3-4].

El suero antiofídico, principal arma para el tratamiento de los pacientes víctimas del accidente ofídico, es un producto escaso a nivel mundial y en el Perú su producción es pequeña (Instituto Nacional de Salud) e insuficiente para cubrir la demanda nacional[5]. En entornos con recurso de laboratorio limitado y de difícil accesibilidad geográfica es imprescindible contar con un regla de predicción clínica que nos oriente el diagnostico y severidad de botropismo para la administración correcta en número y dosis de los sueros antibotrópicos.

El tiempo de coagulación puede ser una herramienta útil para este fin, además de ser fácil y sencillo de realizarlo. Por lo que algunos Institutos brasileños recomiendan como examen de seguimiento y de pronóstico[6-7]. Se llevó a cabo un estudio prospectivo de ofidismo por Bothrops atrox en el Distrito Río Santiago, provincia Condorcanqui, Departamento Amazonas, para desarrollar una RPC que podría orientar al personal de salud en su decisión para identificar y tratar a los pacientes con ofidismo sugestivos por *Bothrops atrox.*

MÉTODOS

Escenario - El estudio fue realizado en el Centro de Salud del distrito Río Santiago, Departamento Amazonas, ubicado en el nororiente de Perú. El Distrito de Río Santiago cuenta con 12000 mil habitantes, 20 Puestos de Salud y un Centro de Salud como referencia. Presenta un promedio de 60 casos de ofidismo por año[2].

Pacientes

A partir del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2011, mediante muestreo consecutivo no aleatorizado, se incluyeron todos los pacientes que acudieron al Centro de Salud por presentar accidente ofídico. Los pacientes que optaron por otro tratamiento (medicina tradicional), quienes fueron atendidos por otro personal de salud, no fueron investigados en detalle y no se incluyeron. Así mismo los producidos por serpientes no venenosas.

La recopilación de datos

Después de obtener el consentimiento informado, se realizó entrevista para obtener información clínica sobre los signos, síntomas, tiempo de mordedura, localización, características de la serpiente (sino se logró capturarla), tipo de lesión dejada por el agresor, manifestaciones locales y sistémicas, connotaciones hemorrágicas y respuesta al tratamiento.

Se cuantifico el tiempo de coagulación seriado desde el ingreso (cero horas, 30 minutos, una hora, dos horas, cuatro horas, doce horas, 24 horas y 48 horas). También el tratamiento instaurado; dosis, vía, modo de empleo, tiempo que demoro la administración del suero antiofídico; empleo de antibióticos, si fue sometido a tratamiento quirúrgico, otras medidas terapéuticas. Así como condición al momento del alta.

El tiempo de coagulación fue clasificado de acuerdo al tiempo que demora en formar el coagulo unas gotas de sangre periférica sobre una lámina portaobjetos (menor de 10 minutos, de 10 a 20 minutos, y mayor de 30 minutos)[6].

El tipo de lesión dejado por el agresor (aglifodontas, opistoglifodontas, proteroglifodontas y solenoglifodontas) y las características de la serpiente, ayudan a identificar el género y la especie. El *B. atrox* es la serpiente venenosa de mayor prevalencia en la amazonia (92%)[2-5].

La identificación de la serpiente venenosa, son medidas importantes para llevar a cabo el tratamiento adecuado. Sin embargo, su utilidad práctica es escasa ya que se necesitan conocimientos especializados basados en características que no siempre son válidas.[8-10]

El análisis estadístico

Para desarrollar la RPC. Se calcularon los odds-ratios para cuantificar la asociación entre variables categóricas. Para las variables continuas, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Encontró que las variables importantes en el análisis univariado (P<0.05) y las consideradas clínicamente relevantes (aunque no significativa) se incluyeron en un multivariante modelo de regresión logística. El modelo de regresión logística se redujo en un retroceso eliminación gradual hasta que todas las variables retenidas (modelo backward) según los valores de p<0.05.

Basado en el modelo final, hemos desarrollado una puntuación mediante la multiplicación del coeficiente de regresión beta de cada variable por 10 y el redondeo hasta el próximo entero. Se calculó sensibilidad y especificidad, y construido un receptor de funcionamiento característico (ROC) curva para elegir el mejor punto de corte para la puntuación. Todos los análisis se realizaron mediante el software SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 55 pacientes asistieron al centro de salud del Río Santiago, por ofidismo. De estas, 36 fueron agredidas por *Bothrops* (confirmados por las características de la serpiente, manifestaciones locales y sistémicas producidas). De los 36 pacientes 4 fueron evaluados inicialmente por otro personal de salud por lo que no fueron investigados en detalle. De acuerdo con los registros médicos, no hubo diferencias significativas entre estos pacientes y aquellos que se investigaron exhaustivamente en términos de edad, sexo, manifestaciones locales y sistémicas. De los 32 pacientes que fueron totalmente investigados, tres fueron excluidos del análisis debido a datos incompletos: dos porque fueron referido inmediatamente a un Centro de mayor nivel de complejidad, debido a que no se contaba con suero antibotrópico y uno que falleció a las 2 horas de su ingreso (referido de un puesto de salud).

Nuestra población muestra final fue integrado por 29 pacientes, 14 (48.27%) de los cuales capturaron la serpiente (*Bothrops atrox*), 22 (75.86%) fueron identificados por las características del agresor, lesión dejado por la serpiente (solenoglifodontas) y cuadro clínico presentado.

Cuando se evaluó la asociación entre covariables, las manifestaciones locales fueron fuertemente asociadas con el uso de antibotrópicos pero por sí solos no son predictivos de precisión, el tiempo de coagulación y manifestaciones hemorrágicas son más útiles.

El efecto de daño en el mecanismo de activación de la cascada de coagulación es más severo en los accidentes con ejemplares juveniles del género *Bothrops*.

Modelo de desarrollo

Todos los predictores fueron evaluados en un modelo de regresión logística. Debido a su importancia clínica: el tipo de lesión y la variación del tiempo de coagulación (admisión y control) también se consideraron en el análisis. 5 variables se mantienen en el modelo final.

Con estos predictores, se construyó el sistema de puntuación utilizando las ponderaciones que figura en el cuadro 3. El puntaje osciló entre 3 y un máximo de 25 puntos, el tiempo de coagulación mayor de diez minutos y las manifestaciones hemorrágicas sistémicas fueron las variables más importantes contribuyentes. El área bajo la curva ROC fue 0,809 (95% intervalo de confianza (IC95%:0,7 - 0,856). Cuando una puntuación positiva se definió como un total de 3 o más puntos, el desempeño de la puntuación fue la siguiente: sensibilidad 93%, especificidad 76%, valor predictivo positivo (VPP) 63% y valor predictivo negativo (VPN) 93%. Por lo tanto, los pacientes de nuestra cohorte de derivación con mayor o igual a 3 puntos han recibido antibotrópicos.

Con un punto de corte de 4, la sensibilidad de la puntuación aumentó a 96,4%, y los VPP y VPN, respectivamente, se convirtieron en 86% y el 95,4%.

DISCUSIÓN

Hemos desarrollado una RPC para ofidismo en pacientes con síntomas clínicos de botropismo que podrían ayudar a decidir cuándo administrar suero antibotrópico y la dosis probable que deben recibir, en lugares donde no se cuenta con exámenes auxiliares y donde los recursos y medicamentos antibotrópicos son limitados, siendo innecesario administrar en algunos casos, por no mostrar signos de botropismo o donde la serpiente no llego a inocular veneno suficiente para producir cuadro clínico (el paciente no padeció de manifestaciones locales, sistémicas o alteración del tiempo de coagulación hasta 48 horas después de su ingreso) [(11)].

La RPC mayor de 4 puntos alcanzó una sensibilidad de 93% y una especificidad del 76%.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con ofidismo

Característica	Total Empleo de antibotrópico	
	si (n=29)	no (n=23)
Edad media	21(72,4%)	
Sexo masculino	19(65,5%)	
Manifestaciones locales		
Dolor	27(93,1%)	22 (95,6%)
Equimosis	5 (17,2%)	5 (18,5%)
Eritema	21(72,4%)	2,0 (7,4%)
Edema	22(75,8%)	2,0 (7,4%)
Flictenas	04(13,8%)	04 (14,81)
Manifestaciones Hemorrágicas Sistemicas		
Gingivorragia	10(34,6%)	1,0 (3,7%)
Hematemesis	3(10,4%)	3(11,11%)
Sepsis	2(6,8%)	2 (7,4%)
Anemia severa	1(3,4%)	1(3,7%)
Shock Hipovolémico	1(3,4%)	1(3,7%)

Tabla 2. Valor de Tiempo de coagulación y uso de suero antiofídico

Tempo de coagulación*	Total n=29	Número de frascos antibotrópicos administrados					
		00 (n=2)	01 (n=14)	02 (n=6)	03 (n=3)	04 (n=3)	05 (n=1)
<10’	5(17,2%)	2(100%)	3(21,4%)	0	0	0	0
10 a 19’	18(62,1%)	0	11(78,6%)	6(31,3%)	1(33,3%)	0	0
20 a 30’	3(10,3%)	0	0	0	2(66,7%)	1(33,3%)	0
>30’	3(10,3%)	0	0	0	0	2(66,7%)	1(100%)

*Tiempo de coagulación en minutos.

Tabla 3. Predictores independientes para uso de antibotrópicos en pacientes con ofidismo

Variable	OR (95% CI)	Score Points
-*TC ≥ 10 minutos	8.04 (2.7 – 23.2)	5
-Aumento del *TC (admisión y control)	6,38 (2.1 – 10.6)	5
-Tipo de Lesión (solenoglifodontas)	2,79 (1,5 – 5,2)	1
-Manifestación hemorrágica Local	2,54 (1,4 – 4,6)	3
-Manifestación hemorrágica Sistémica	5,64 (3,0 - 9,3)	5

*TC: Tiempo de coagulación
La RPC mayor de 4 puntos alcanzó una sensibilidad de 93% y una especificidad del 76%, para la probabilidad de confirmar el accidente antibotrópico.

Sin embargo, a pesar de nuestra baja tasa de falsos negativos (7%), algunos casos se perdieron, lo que podría tener consecuencias para otros pacientes.

El tiempo de coagulación como variable de predicción mejora el rendimiento de nuestros resultados (sensibilidad 98% sin afectar la especificidad). Siendo un método auxiliar barato, rápido y muy factible, incluso en lugares donde no se dispone de recursos (trochas), sin embargo, cuando se utiliza solo para decidir el tratamiento, su sensibilidad (78% en este estudio) es insuficiente, Pero es mejor indicar la diferencia entre dos valores tomados en diferentes tiempos, si existe incremento en tiempo, aumenta la probabilidad de utilizar antibotrópicos. En general si la puntuación es mayor de 4 puntos debería iniciarse la administración de suero antibotrópico.

El 60% de los pacientes con Tiempo de coagulación (TC) menor de 10 minutos, presentaron aumento del mismo a los treinta minutos del ingreso (control) por lo que recibieron una dosis de suero antibotrópico. El 94,4% con TC de diez a diecinueve minutos recibieron 02 frascos de antibotrópico; el 75% de los pacientes con TC de veinte a treinta minutos recibieron 03 frascos y el 25% restante recibió 04 frascos; Así mismo el 75% de los casos con TC mayor de treinta minutos se les administro 04 viales, y el 25% recibió 05 frascos (dosis máxima evidenciada).

Nuestro principal objetivo es una RPC sobre la base de los predictores los cuales son fáciles de obtener. Sin embargo, en los entornos donde otros exámenes auxiliares pueden ser fácilmente realizadas (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, INR), debe siempre llevarse a cabo para ayudar a tomar una decisión.

Existe alguna RPC, realizadas en otros países, pero que se han desarrollado en zonas donde la incidencia de botropismo es menor y se cuenta con mayores recursos, que no se adapta a la realidad peruana[12].

Según nuestros los resultados: el tiempo de coagulación y manifestaciones hemorrágicas son predictores independientes de botropismo; estas variables también fueron identificados por otros investigadores[13], y van en relación con la dosis de veneno inoculado por la serpiente y el compromiso clínico que produce.

El tipo de lesión y el compromiso sistémico siguen siendo asociados con el uso de antibotrópicos por el personal de salud de la Amazonía. Independientemente del tipo de serpiente causal[14].

Nuestro análisis de covariables muestran que los pacientes que presentan aumento del tiempo de coagulación (al ingreso y control), es más probable que reciban antibotrópico, así sea menor de diez minutos incluso en ausencia de manifestaciones hemorrágicas y compromiso sistémico.

Todos los recursos comunes a que se refiere el uso hallazgos de la historia, examen físico, características del agresor, tipo de lesión producida o los resultados de las pruebas, se debe cuantificar su importancia y predecir un resultado, como la necesidad de administrar antibotrópicos. Esto se corrobora si el paciente trae a la serpiente, lo cual sucede pocas veces[15].

En general se utilizan las puntuaciones, pero alternativas incluyen árboles de decisión o una lista de los recursos y variables, lo ideal sería que se derivan en entornos con mayor incidencia de ofidismo para optimizar la RPC.

Aunque nuestra puntuación ha elevado la validez interna y puede alcanzar un nivel similar de rendimiento en los entornos que comparten estas características epidemiológicas, necesitan más estudios para verificar esta hipótesis y evaluar su validez externa, su aceptación y aplicación por los clínicos y su eventual impacto en la decisión de tratar adecuadamente a los pacientes con botropismo.

Este estudio tuvo las siguientes limitaciones: logística, los pacientes que no asistieron al establecimiento inmediatamente, que usaron plantas en emplasto o vía oral, quienes fueron atendido por otro personal de salud, no fueron investigados en detalle y no se incluyeron en el análisis. Así mismo se separo aquellos casos producidos por serpientes no venenosas. Potencialmente, esto puede inducir en el sesgo de selección, pero dada la similitud demográfica en términos de características del agresor, tipo de lesión local producida, manifestaciones clínicas. Que corroboran si el paciente capturo o identifico a la serpiente.

CONCLUSIONES

La regla de predicción clínica desarrollado, fue diseñado como un sistema de puntuación, compuesto por el tiempo de coagulación y su variación temporal, el tipo de lesión, manifestación hemorrágica local, manifestación hemorrágica sistémica y compromiso sistémico. Debido a su sencillez y eficacia para capacitar al personal de salud que labora en zonas de alta incidencia de ofidismo, puede aplicarse esta RPC en la práctica habitual cuando existe dudas de cuando y cuanto administrar suero antibotrópico, debido a que los antibotrópicos y guías extranjeras varían al nuestro. La aplicación precoz (antes de las 6 horas) de la terapéutica específica (suero antiofídico) define el pronóstico y evolución de los pacientes que sufren mordedura de serpiente venenosa. Es importante la vigilancia estricta, desde el primer

momento, de la función renal, la coagulación sanguínea y los parámetros hemodinámicos. Estudios futuros deberían evaluar su desempeño en diferentes contextos y evaluar su impacto y costo-efectividad cuando se utiliza la RPC para administración de antibotrópicos en ofidismo por *Bothrops atrox*.

Contribución de autoría: RM y PC participaron en la concepción, diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y la revisión crítica del manuscrito.

Fuentes de Financiamiento: autofinanciado.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Agradecimiento: Al personal de salud del Centro de Salud Galilea, Amazonas-Perú, por brindarme su apoyo durante mi estancia en la Microred.

REFERENCIAS

1. 1.Laupacis A, Sekar N, Stiell I G et al. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. JAMA 1997; 277: 488-94.
2. Reilly B M, Evans A T. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. Ann Intern Med 2006; 144: 201-9.
3. Ministerio de Salud del Perú. Norma Operativa sobre Prevención y Tratamiento de accidentes por animales ponzoñosos. Lima - Perú; 2000.
4. Villanueva M, Maguiña C, Cabada M, De Marini J, Alvarez H, Gotuzzo E. Ofidismo en la provincia de Chanchamayo, Junín: Revisión de 170 casos consecutivos en el Hospital de Apoyo de La Merced. Rev Med Hered 2004;15(2).
5. Instituto Nacional del Niño. Convención Nacional del Anteproyecto de Norma Operativa sobre Prevención y Tratamiento de Accidentes por Animales Ponzoñosos. *Ministerio de Salud.* Lima-Perú, Julio 1992.
6. Ministerio da Saúde. Manual de diagnostico e tratamiento de acidentes ofídicos. Brasília: 2007.p.53.
7. Otero R, Gutiérrez J, Mesa MB, Duque E, Rodríguez O, Arango JL, Gómez F, Toro A, Cano F, et al. Complications of Bothrops, Porthidium, and Bothriechis snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. Toxicon 2002;40 (8):1107-14.
8. Zavaleta A, Chang J. Ofidismo en el Hospital General de La Merced: Estudio retrospectivo de 116 casos. Diagnóstico 1987; 20:115-20.
9. 9.Estévez J, De Roodt A, Otero R, Salas M, Zavaleta A, D´Suze G, Magaña, P., Hernández C And Alagon A. Neutralization potencies of four Latin-American antivenoms. Pan-American Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins and Simposio da Sociedade Brasileira de Toxinologia. 19-23 september, 2004.
10. Otero R , Núñeza V, Barona J, Fonnegra R, Jiménez JL, Osorio RG, Saldarriaga M, Díaz A. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia Part III: Neutralization of the haemorrhagic effect of Bothrops atrox venom. Journal of Ethnopharmacology 2000;73(1-2):233-41.
11. Fernández Culma M, Andrés Pereañez J, Núñez Rangel V, Lomonte B. Snake venomics of Bothrops punctatus, a semiarboreal pitviper species from Antioquia, Colombia. PeerJ. 2014 Jan 22;2:e246. doi: 10.7717/peerj.246. eCollection 2014.
12. Anonymous. Brazil Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Accidentes ofídicos: contribuição ao estudo da morbidade. Brasilia, 1990; p 1-98.
13. 13.Feitosa GFR, Melo ALMI, Monteiro ASH. Epidemiologia dos acidentes por serpentes peçonhentas no Estado do Ceará-Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1997; 30: 295-301.
14. 14.Machado-Allison A, Rodríguez-Acosta A. Animales venenosos y ponzoñosos de Venezuela. Un manual para el mejor conocimiento biomédico de los accidentes ocasionados por animales venenosos. UCV. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. (eds.). Caracas, Venezuela. 1997; p 1-108.
15. Ribeiro LA, Jorge MT. Epidemiologia e quadro clínico dos accidentes por serpentes Bothrops adultas e filhotes. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1990; 32: 436-42.

Correspondencia
Raúl Montalvo Otivo
Av Carrión N°1556, Huancayo-Perú.
E-mail:otivo3@hotmail.com